UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1961 — N° 18

Sur les Accidents hémorragiques de la Thérapeutique par les Antivitamines K

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en mars 1961

PAR

Hubert LE NEN

MEMBRES DU JURY..

MM. GADRAT, *Président.*
DARDENNE
LAPORTE (J.) } *Assesseurs*
DELAUDE
MONTASTRUC, *Suppléant.*

IMPRIMERIE TOULOUSAINE Vve LION
16, RUE LAKANAL, 16
TOULOUSE

1961

Sur les Accidents hémorragiques de la Thérapeutique par les Antivitamines K

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . MM. Lazorthes.
ASSESSEUR. . . . . Caujolle.
DOYENS HONORAIRES. . . . . Gorse, Calvet, Lefebvre. Brustier.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Vallois, Clermont, Ducuing, Ribaut, Nanta, Tapie.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM.	Mériel,
Clinique médicale		Gadrat.
Clinique chirurgicale et Gynécologie		Fabre (P.).
Clinique chirurgicale et du Cancer		Grimoud.
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie		Virenque.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques		Bazex.
Clinique des Maladies de la Tuberculose et Pathologie interne		Morel.
Clinique des maladies des voies urinaires		N..
Clinique médicale infantile et Puériculture		Sorel (R.).
Clinique de Neurologie et Psychiatrie		Riser.
Clinique obstétricale		Guilhem.
Clinique odonto-stomatologique		Cadenat.
Clinique ophtalmologique		Calmettes.
Clinique O.R.L. et de Chirurgie maxillo-faciale		Calvet.
Accouchement et Obstétricie sociale		Pontonnier.
Clinique traumatologique des membres		Rieunau.
Anatomie		Lazorthes.
Anatomie appliquée		Poulhès.
Anatomie pathologique		Fabre (J.).
Bactériologie, Hygiène, Médecine sociale		Andrieu.
Chimie biologique		Valdiguié (P.).
Electro-radiologie		Marquès.
Embryologie		Broussy.
Histologie		Bimes.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		Darnaud.
Médecine légale et du Travail		Planques.
Médecine sociale		Bounhoure.
Parasitologie		Bouisset.
Pathologie chirurgicale		Dambrin.
Pathologie générale et Médecine expérimentale		Sendrail.
Physico-Chimie		Auvergnat.
Physiologie		Soula.
Physiologie appliquée et Pharmacologie		Baisset.
Physique biologique et médicale		Bugnard.
Propédeutique médicale		Géraud.
Thérapeutique		Dardenne.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie gén. et comparée	MM.	Coulouma.
Pathologie médicale		Laporte J.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Bactériologie	Mme	Enjalbert.
Physiologie	MM.	Laporte Y.
Chimie médicale		Douste-Blazy.
Physique médicale		Bru.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Histologie	MM.	Planel.
Physiologie		Montastruc.
Anatomie pathologique		Bouissou.
Parasitologie		Ruffié (J.).

AGREGES

Pathologie médicale		Monnier.
		Ribaut.
		Delaude.
		Calazel.
Pathologie chirurgicale	MM.	Enjalbert.
		Ficat.
		Pasquié.
		Souquet.
Médecine légale et Médecine du Travail	MM	Grèzes-Rueff.
Odonto-stomatologie		Cadenat (H.)
Pédiatrie		Bardier (A.)
Rhumatologie		Ruffié (R.).

AGREGES LIBRES

Anatomie	MM.	Thomas.
Obstétrique		Déodati.
Oto-Rhino-Laryngologie		Claux.
Pathologie chirurgicale		Deulafé.
Urologie		Lhez.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	MM.	N...
Pharmacie chimique et Pharmacodynamie		Caujolle.
Zoologie		Delas.
Matière médicale		Vincent.
Chimie pharmaceutique		Blanc.
Botanique, Cryptogamie	Mme	Dulucq-Mathou.
Pharmacie galénique	M.	Stanislas.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie. . . . . M. Couturier.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences appl. (Toxicologie)	M.	Bourbon.
Sciences naturelles	Mlle	Meynier.
	M.	Roux.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Sciences naturelles	MM.	Breuillaud.
Sciences physiques		Pitet.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal. . . . . M. Roche.
Secrétaire. . . . . Mme Laffont.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1961 N° 18

Sur les Accidents hémorragiques de la Thérapeutique par les Antivitamines K

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en mars 1961

PAR

Hubert LE NEN

MEMBRES DU JURY..

MM. GADRAT, *Président.*
DARDENNE
LAPORTE (J.) } *Assesseurs*
DELAUDE
MONTASTRUC, *Suppléant.*

IMPRIMERIE TOULOUSAINE Vve LION
16, RUE LAKANAL, 16
TOULOUSE

1961

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS :

MONSIEUR ET MADAME LEVERRIER

Au terme de cette première étape c'est à eux que je voudrais exprimer toute ma reconnaissance.

A MA MÈRE

A qui je dois ma formation médicale, grâce à l'aide et à l'affection qu'elle m'a sans cesse apportée.

A MON PÈRE

Dont l'affectueuse sollicitude a éclairé mes années d'étude.

A MES FRÈRES

En témoignage de mon affection.

A MONSIEUR JOSEPH STORCH

Avec ma très sincère gratitude.

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT

Professeur de Clinique Médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur.

Qui nous a guidé de ses conseils et nous a fait le grand honneur de présider notre Jury; nous tenons à lui adresser nos respectueux remerciements.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARDENNE

Professeur de Thérapeutique,
Médecin des Hôpitaux.

L'appui de son expérience et l'enseignement qu'il nous a prodigué nous ont été d'un précieux secours.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LAPORTE

Professeur à la Faculté.

De la bonté qu'il témoigne à tous les étudiants, nous avons profité nous-mêmes. Nous le remercions vivement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAUDE

Professeur Agrégé de Pathologie Médicale.

Qui nous a donné l'idée et les éléments de ce travail; nous tenons à lui exprimer ici notre respectueuse sympathie.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONTASTRUC

Maître de Conférence Agrégé de Physiologie.

De la clarté de ses leçons, nous conserverons un profitable souvenir.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546522_0040

PLAN

Introduction.

I. *Historique et principaux travaux.*

II. *Les antivitamines K et leurs indications.*

III. *Observations.*

IV. *Nature des accidents hémorragiques.*

V. *Les examens biologiques dans la médication anticoagulante.*

VI. *Etio-pathogénie des accidents hémorragiques.*

VII. *Conduite d'un traitement anticoagulant.*

Conclusion.

Bibliographie.

Introduction

Les antivitamines K, grâce à leur administration simple et l'hypocoagulabilité stable qu'ils déclenchent, sont actuellement entrés dans la pratique courante, soit pour traiter des affections de durée relativement courte, soit, dans la majorité des cas, pour traiter des affections à long cours, parmi lesquelles la thrombose coronarienne, les cardiopathies thrombo-emboligènes et les insuffisances cardiaques d'origine artérielle constituent les indications les plus fréquentes et les plus valables; il faut savoir que le seul risque redoutable de ces traitements en est l'hémorragie, qu'une bonne surveillance biologique et clinique doit pouvoir prévenir de façon efficace dans la majorité des cas.

La diminution de fréquence de tels accidents au cours de ces dernières années démontre bien la meilleure connaissance de ces médications et permet d'envisager leur plus large utilisation dans le domaine de la cardiologie, de la médecine et de la chirurgie.

CHAPITRE PREMIER

Historique et principaux travaux

La Dicoumarine fut utilisée pour la première fois en clinique en 1941 par Butt, Allen et Bollman aux Etats-Unis, par Rosdabl en Suède.

Les importantes étapes qui précédèrent cette entrée de la Dicoumarine en thérapeutique remontent en 1922, où Schofield attribua une maladie hémorragique du bétail à l'ingestion de trêfle doux gâté; en 1929, Roderick montra qu'il existait dans cette maladie une diminution du taux de prothrombine; en 1941, enfin, la synthèse de la Dicoumarine fut réalisée par Link, qui avait auparavant démontré qu'il s'agissait de l'agent responsable de la maladie du mélilot gâté.

En 1943, Bruzelius, en Suède, relève 64 hémorragies sur 1 448 cas de traitements préventifs post-opératoires par le Dicoumarol. La même année, Barker, Cromer, Hurn et Waugh publient la statistique de la Mayo-Clinic portant sur 1 000 cas post-opératoires traités préventivement par le Dicoumarol, ils relèvent : 39 hémorragies bénignes, 25 hémorragies sévères, dont un cas mortel.

En 1944, Rosicky réalise la synthèse du Dicoumarol-acétate d'éthyle.

En 1947, la synthèse de la Phényl-indane-dione

est réalisée par MEUNIER; MENTZER et MOLHO en étudient les propriétés anticoagulantes; il est utilisé en clinique par SOULIER et GUÉGUEN.

La statistique française la plus importante est celle de BEAUMONT, MAURICE, ROGOWSKY et LENÈGRE portant sur 450 malades traités par l'Héparine, la Dicoumarine ou le Tromexane pour des thromboses variées, embolies pulmonaires, artérites, coronarites; ils signalent 36 hémorragies, dont quatre mortelles; les auteurs insistent sur la fréquence des prédispositions locales ou générales aux hémorragies et sur la nécessité de contrôles de laboratoires précis et répétés.

En 1955, BEAUMONT a rapporté une statistique de 1 500 traitements anticoagulants avec 99 accidents hémorragiques.

En 1956, FAVRE-GILLY et THOUVEREZ rapportent 32 cas d'accidents hémorragiques portant sur 400 traitements anticoagulants s'adressant à la prévention ou au traitement de thromboses veineuses ou d'embolies pulmonaires.

En 1960, BROUSTET, BRICAUD et CABANIEU publient d'importantes statistiques portant sur 92 accidents hémorragiques survenus sur 1 476 traitements anticoagulants instaurés pour des affections cardio-vasculaires.

En 1961, enfin, J. BERNARD et J.-L. BEAUMONT, dans une étude analytique des accidents hémorragiques provoqués par les anticoagulants, opposent hémorragies par hypocoagulabilité pure et celles par hypocoagulabilité associée.

CHAPITRE II

Les Antivitamines K et leurs indications

Les antivitamines K agissent sur la cellule hépatique en inhibant la formation de prothrombine à partir de la vitamine K; parmi les accélérateurs de la phase intermédiaire de la coagulation : proaccélérine et proconvertine, seule la proconvertine d'origine hépatique est abaissée dans des proportions aussi grandes que la prothrombine.

Les éléments du dernier temps de la coagulation (transformation du fibrinogène en fibrine) ne sont pas influencés par les antivitamines K.

La coagulation globale n'est donc influencée qu'indirectement par l'action antiprothrombinique et antiproconvertinique de ces médications, dont les analogies de structure chimique font penser à un mécanisme de compétition, fréquent en biologie.

L'inhibition de la formation de la prothrombine est démontrée par l'allongement du temps de Quick; après administration d'une dose unique d'antivitamine K, l'allongement du temps de Quick ne se produit que de façon retardée; cela s'explique d'abord par le mode d'action même des antivitamines K, laissant à l'organisme un certain délai d'utilisation de ses réserves en prothrombine et

proconvertine, ensuite par le fait que l'absorption des médicaments n'est pas immédiate et que la concentration plasmatique demande un certain délai avant d'atteindre son maximum.

Aucune antivitamine K n'atteint pour une dose donnée une concentration plasmatique toujours identique et proportionnelle à la dose ingérée. De plus, pour une concentration plasmatique donnée, les chutes du taux de prothrombine sont variables, dépendant de nombreuses conditions : de l'état hépatique, de l'état rénal, des conditions d'âge ou de poids, de l'hyper ou de l'hypocoagulabilité préalable. Ceci explique qu'on ne puisse établir une posologie standard pour obtenir une activité de prothrombine souhaitée.

Les antivitamines K se répartissent actuellement en trois groupes chimiques :

les Dicoumarines,
les Coumarines,
les Indanediones.

Les Dicoumarines

Dicoumarol et Ethyldicoumarol

Le Dicoumarol, commercialé en France sous le nom d'Anathrombase. L'activité anticoagulante atteint son maximum entre la 48e et la 72e heure; elle exige pour disparaître trois à quatre jours après l'arrêt du traitement. Il est utilisé à la dose de 400 à 600 mg, soit un comprimé à un comprimé et demi toutes les huit heures le premier jour, 200 à 300 mg les jours suivants, 100 à 200 mg pour le traitement d'entretien en fonction du taux de prothrombine.

L'Ethyldicoumarol existe sous le nom de Tromexane et d'Ethyldicoumarol.

L'effet anticoagulant maximum est atteint en 24 à 36 heures et disparaît 48 heures après l'arrêt du traitement; on les utilise à la dose de 600 mg comme dose d'attaque, 150 à 450 mg par jour comme dose d'entretien, variable suivant les résultats du laboratoire.

Les Coumarines

Les Coumarines sont des corps de synthèse ne possédant qu'un seul noyau coumarinique.

Le *G 23 350* ou *Sintrom* est actif à faibles doses sur la prothrombine et la proconvertine; son élimination se fait sous forme active. La posologie est de cinq comprimés à 4 mg en une seule dose le premier jour et quatre comprimés le deuxième jour; la dose d'entretien est de un quart à deux comprimés et demi suivant les tests de coagulation.

La *Warfarine* ou *Coumadine*.

Son action est rapide, débutant entre la 8e et la 12e heure, pour atteindre son maximum entre la 24e et la 36e heure. La dose d'attaque est de cinq à sept comprimés à 10 mg en trois prises durant les premières vingt-quatre heures; la dose d'entretien est ensuite de un demi à un comprimé par vingt-quatre heures les jours suivants.

Les Indanediones

La Phénylindanedione ou Pindione

L'action anticoagulante atteint son maximum en 24 à 48 heures; après arrêt du traitement le retour

du taux de prothrombine à la normale s'effectue en 48 heures.

Le traitement d'attaque doit être de 150 à 200 mg; la dose d'entretien de 50 mg par jour en deux prises.

*
**

Les Antivitamines K sont actuellement utilisées au cours de toutes les affections thrombo-emboliques; parmi ces multiples indications, la thrombose coronarienne en est une des plus fréquentes et des plus valables; le traitement anticoagulant diminue la fréquence des récidives et des accidents thrombo-emboliques.

L'efficacité d'un tel traitement dans la prévention des complications thrombo-emboliques est remarquablement évidente dans presque toutes les statistiques, elles passeraient en effet de 41 % à 2,8 % dans la statistique de Lenègre et de 12 % à 0 % dans celle de Froment.

Les cardiopathies thrombo-emboligènes, valvulopathie mitrale des sujets jeunes, insuffisance cardiaque d'origine artérielle des sujets âgés, constituent une autre indication de choix en raison de la fréquence des embolies pulmonaires liées aux phlébites latentes et de la possibilité d'embolies périphériques graves.

CHAPITRE III

Observations

Observation n° 1

Madame L..., 60 ans, est renversée le 2 août 1957 par une voiture; l'accident est responsable d'une large plaie au mollet gauche nécessitant dix-sept points de suture et d'un important hématome siégeant sur la face externe de la cuisse gauche.

Vingt jours plus tard, un début de phlébite se déclenche au niveau de la jambe gauche. Un traitement par Pindione est alors institué à la dose de deux comprimés par jour pendant huit jours, puis demi comprimé matin et soir (sans contrôle biologique).

Le 23 septembre apparaît un tableau d'hémorragies multiples constitué par une gingivorragie, des épistaxis, une hématurie macroscopique et une hémarthrose du genou droit.

La malade est hospitalisée le surlendemain dans le Service du Professeur Delaude.

Deux jours plus tard se constitue, dans le service, une quadriparésie associée à une raideur de la nuque et à des troubles sphinctériens à type de rétention.

Les examens biologiques pratiqués mettent en évidence, outre la présence de nombreuses hématies dans le culot urinaire et d'une anémie à 3 800 000, un taux de prothrombine inférieur à 5 %, un temps de tolérance à l'héparine supérieur au triple du temps témoin et un temps de Howell égal à 13 m 30 s.

La ponction lombaire pratiquée le même jour permet de trouver un liquide céphalo-rachidien de pression et de formule cytologique normales.

En quatre jours de traitement par vitamine K injectable et hémostatiques, le syndrome hémorragique disparaît de façon complète.

Le taux de prothrombine est remonté à 82 %.

Le temps de tolérance à l'héparine est de 11 minutes pour la malade, 8 minutes pour le témoin.

Le temps de Howell s'est normalisé à 2 m 50 s.

Les globules rouges sont au nombre de 2 880 000.

L'examen neurologique de la malade permet de constater la disparition de la raideur méningée et la persistance d'un syndrome pyramidal bilatéral.

Le 8 octobre :

Le taux de prothrombine est à 62 %.

Le temps de tolérance à l'héparine est de 6 m 30 s pour la malade, 8 m 30 s pour le témoin.

Le temps de Howell à 2 minutes.

La numération des hématies à 3 440 000.

Des séances de physiothérapie, ainsi qu'un traitement strychno-vitaminé, amenèrent au bout d'un mois la disparition complète des paralysies et le retour d'une force segmentaire pratiquement normale aux quatre membres.

A la sortie de la malade, le 28 novembre 1957, ne subsistaient qu'un syndrome pyramidal fruste

aux deux membres inférieurs associé à une légère parésie intestinale.

Des divers examens cliniques, biologiques et radiologiques pratiqués durant la période d'hospitalisation en Médecine-Sud, il ressort que Mme L... a présenté un syndrome hémorragique associé à une hématomyélie en rapport avec une sensibilité particulière aux anticoagulants.

*
**

Observation n° 2

Madame L..., 59 ans, ressent depuis plusieurs mois des douleurs de type rhumatismal au niveau des membres inférieurs, présentant parfois une acuité très vive.

En juin 1957, ces douleurs, spontanées ou déclenchées par la marche, entraînent une impotence fonctionnelle particulièrement importante au niveau de la hanche droite, au point qu'elles obligent, deux semaines plus tard, la malade à s'aliter.

L'examen clinique, pratiqué par le médecin traitant, met en évidence une tuméfaction de la région inguinale droite accompagnée d'une infiltration œdémateuse débutant par la cuisse et s'étendant en décroissant vers le genou.

Devant cette constatation, le médecin entreprend une thérapeutique anticoagulante par Pindione à la dose d'un comprimé par jour.

Le 12 août 1957, au bout d'un mois et demi de traitement, la malade est hospitalisée dans le Service du Professeur Gadrat pour des hémorragies multifocales d'apparition spontanée, à type de gingivorragies, épistaxis et hématuries prolongées.

A l'examen, pratiqué dans le service, la malade présente :

— un état général déficient en rapport avec une anémie clinique indéniable;

— une température à 38,6°C;

— un membre inférieur droit en abduction et rotation externe, dont la mobilisation passive se fait aisément grâce à une indolence parfaite et paradoxale.

On note parmi les examens biologiques pratiqués:

— un temps de coagulation à 25 minutes;

— un taux de prothrombine à 5 %;

— un temps de saignement à 1 m 5 s;

— une anémie à 3 000 000, avec un taux d'hémoglobine à 48 % et une valeur globulaire à 0,8;

— une hématurie importante.

Quant à l'examen radiographique, il met en évidence une fracture sous-capitale de la tête fémorale droite restée en place dans la cavité cotyloïde, tandis que la partie supérieure du fémur se trouve luxée vers le haut.

L'indolence totale de cette fracture, l'absence de traumatisme à son origine mettent sur la voie d'une fracture pathologique.

Une sérologie pratiquée immédiatement s'avère très fortement positive.

En reprenant l'interrogatoire de la malade on arrivait à noter l'existence de :

— troubles de la marche évoluant depuis deux à trois ans avec tendance à une mauvaise coordination des mouvements, associés à des douleurs vives à caractère fulgurant;

— une tendance hémorragique certaine, caractérisée par des épistaxis, des poussées hémorroïdaires donnant lieu à des saignements, et ces dernières

années des ruptures de varices internes au niveau des membres inférieurs.

L'examen neurologique montre en outre :

— un signe d'Argyll-Robertson;

— une abolition des réflexes tendineux aux membres inférieurs;

— une laxité ligamentaire anormale;

— une sensibilité superficielle et profonde correctes;

— une stéréognosie normale.

L'examen du liquide céphalo-rachidien permet de noter :

— une réaction de Kolmer fortement positive;

— un dosage de l'albumine à 0,30;

— 5,5 cellules par centimètre cube.

L'examen cardio-vasculaire décèle :

— un léger souffle systolique;

— des battements aortiques très nettement perçus au niveau du creux sus-sternal.

L'examen radiographique du squelette ne met en évidence aucune autre déformation osseuse.

Le syndrome hémorragique pour lequel la malade fut initialement hospitalisée disparut rapidement grâce à un traitement par vitamine K_1, Arrhémapectine et transfusions journalières de 375 cm^3 de sang iso-groupe pendant trois jours.

Le temps de coagulation, initialement à 25 m le 12 août, passa successivement à 15 minutes le 13, 9 minutes le 15 et 8 minutes le 17 août; quant au taux de prothrombine, il atteignait 60 % cinq jours après mise en œuvre du traitement antihémorragique.

Au terme d'un traitement spécifique de dix semaines, la malade sortit du service avec un état général satisfaisant.

*
**

Observation n° 3

Madame M..., 58 ans, aurait présenté en juillet 1955, à la suite d'une morsure de chien dix-huit jours auparavant, un tableau de phlébite au niveau de la jambe droite, avec douleurs et œdème caractéristiques. La malade resta alitée pendant trois mois et conserva par la suite des séquelles à type de douleurs et d'œdème prédominant au niveau de la cuisse et du pli inguinal.

Le 13 août 1958, des douleurs importantes de la jambe gauche entraînent une impotence fonctionnelle, en même temps qu'apparaissent une augmentation de volume du membre inférieur particulièrement nette au niveau de la cuisse, ainsi qu'un œdème de la grande lèvre correspondante.

Le médecin appellé diagnostique une phlébite et prescrit des comprimés de Pindione à la dose de deux comprimés par jour pendant trois jours, puis un comprimé par jour les jours suivants.

Le 30 août, l'apparition d'hématomes au niveau du pli inguinal et la persistance des douleurs et des œdèmes décident de l'hospitalisation dans le service du Professeur Gadrat. Le lendemain de son hospitalisation, les hématomes s'étaient étendus à la presque totalité du corps, prédominant cependant au niveau des membres, des régions inguinales et lombaires.

Les algies sont persistantes, l'impotence fonctionnelle totale et le tableau anémique particulièrement sévère.

L'auscultation cardiaque révèle une tachycardie; la tension artérielle est à 9-6.

Parmi les examens biologiques pratiqués, on note essentiellement :

— un temps de coagulation à 30 minutes;

— une anémie à 1 200 000, avec un taux d'hémoglobine à 20 % et une valeur globulaire à 1,05.

Sous l'effet de transfusions sanguines journalières associées à des injections de vitamine K_1 et de K-thrombyl, les hématomes et les douleurs régressèrent rapidement, permettant en quelques jours une mobilisation active de la jambe.

Dix jours après l'hospitalisation, la numération des hématies était à 3 100 000 et le temps de coagulation à 4 minutes.

La malade sortit avec un état général satisfaisant le 30 octobre 1958.

*
**

Observation n° 4
communiquée
par Monsieur le Professeur Dardenne

Madame M..., 50 ans, employée de bureau, est traitée depuis quatre mois pour une coronarite par un comprimé par jour de Pindione. Son taux de prothrombine est à 50 %; elle poursuit son travail normalement.

En se rendant à son bureau, en début d'après-midi, elle fait une chute de bicyclette et reçoit la poignée du guidon dans la région inguino-crurale; elle repart toutefois à son travail sans éprouver la moindre gêne.

Vers 15 heures, elle ressent un certain état de lassitude et présente une pâleur qui ne passe pas inaperçue aux yeux de l'entourage.

Vers 16 heures, on s'inquiéte de son extrême pâleur; surviennent une petite lipothymie accompagnée d'une sensation de tension dans la zone

contuse, puis une nouvelle syncope un instant plus tard.

A 16 h 30, l'apparition d'une voussure dans la région du triangle de Scarpa vient signer la présence d'un important hématome.

Madame M... est transportée d'urgence dans un centre hospitalier, où l'on pratique sur le champ :

— une transfusion sanguine,

— une évacuation chirurgicale de l'hématome, qui permet de vider une quantité de sang supérieure à un litre.

L'état d'anémie aiguë de la malade nécessitera une nouvelle transfusion sanguine deux heures plus tard et une troisième dans le courant de la nuit.

Les suites furent favorables et l'anémie normalement compensée.

*
**

Hormis le cas du traumatisme accidentel générateur du volumineux hématome inguinal, il est important de mettre en évidence dans les trois autres cas le problème de la responsabilité du médecin prescripteur d'un traitement anticoagulant instauré de façon approximative sans qu'aucun contrôle de l'hypocoagulabilité n'ait eu lieu jusqu'à l'apparition brutale du tableau hémorragique.

C'est dire l'importance qu'il y aura à s'assurer d'une rigoureuse surveillance clinique et biologique dès la mise en œuvre de toute thérapeutique par les antivitamines K.

CHAPITRE IV

Nature des accidents hémorragiques

Le tableau ci-dessous donnera une idée de la fréquence des accidents hémorragiques survenus lors de traitements anticoagulants au long cours. Nous avons volontairement choisi trois statistiques françaises et trois statistiques américaines pour montrer que le pourcentage d'accidents observés est sensiblement superposable dans tous les cas.

	MALADES TRAITÉS	ACC. HÉMORRAGIQUES	%	CAS MORTELS
	—	—	—	—
Beaumont et Lenègre.....	1 500	99	6,8	6
Favre-Gilly.	400	32	8	2
Broustet.	1 476	92	6,23	6
Barker et Cromer.....	1 000	64	6,4	1
Allen.	2 307	120	5,2	2
Whrigt.	800	30	11	2

La nature des divers types d'accidents hémorragiques sera maintenant étudiée suivant leur ordre de fréquence :

Les hématuries :

Se rencontrent dans :

29,29 % des cas pour Beaumont,
31 % pour Favre-Gilly,
15 % pour Broustet.

Certaines ne s'observent qu'à deux ou trois mictions et ne se manifestent par aucun signe fonctionnel; à l'opposé, cependant, certaines hématuries s'accompagnent de douleurs lombaires ou de coliques néphrétiques, se prolongent plusieurs jours, justifiant un traitement d'urgence, un examen de la coagulation et un examen complet de l'arbre urinaire, qui permettra de déceler dans quelques cas: une lithiase rénale, une tumeur de la vessie, une colibacillose.

Les hématomes :

14,14 % pour Beaumont et Lenègre,
32 % pour Favre-Gilly et Thouverez,
28 % pour Broustet.

Les hématomes observés sont presque toujours dus à des injections locales; parfois ils peuvent apparaître spontanément; le plus souvent ils se résorbent sans traitement, mais peuvent être également le point de départ de complications très graves, c'est ainsi que Favre-Gilly et Thouverez ont pu observer un hématome abdominal sous-pariétal donnant lieu à des signes d'hémorragie interne, s'ouvrant secondairement à la peau en entraînant un état d'anémie aiguë.

Broustet rapporte le cas d'un hématome périrénal mortel survenu chez un mitral en fibrillation porteur d'un petit rein gauche scléro-atrophique.

Signalons enfin que des infiltrations du sympa-

thique lombaire ont pu donner naissance à des hématomes péri-rénaux de gravités diverses.

Les hémorragies intestinales :

13,13 % pour Beaumont et Lenègre,
23 % pour Favre-Gilly et Thouverez,
24 % pour Broustet.

Elles sont presque toujours révélées par un mélœna, leur gravité est due le plus souvent à leur méconnaissance pendant les vingt-quatre premières heures; états lipothymiques et syncopaux ne trouvent leur explication qu'à la vue d'une hémorragie rectale de sang noir ou même rouge. Ici encore un examen complet du tube digestif s'impose à la recherche d'un ulcère gastro-duodénal, d'un cancer digestif, d'une hernie diaphragmatique, d'hémorroïdes, voire même d'une colite.

Favre-Gilly rapporte le cas d'une hématémèse abondante survenue chez un sujet porteur d'un ulcère du duodénum.

Les épistaxis :

8,08 % pour Beaumont et Lenègre,
9 % pour Favre-Gilly et Thouverez,
11 % pour Broustet.

Elles sont en général très bénignes, cédant rapidement à l'abandon des anticoagulants; elles s'observent surtout chez les hypertendus.

Les hémorragies pleurales :

9 % pour Beaumont et Lenègre,
2 % pour Broustet.

Elles représentent bien souvent des transformations hémorragiques d'épanchements séro-fibrineux.

Les purpuras :

7 % pour Beaumont et Lenègre,
2 % pour Broustet.

Les purpuras s'expliquent souvent par une fragilité capillaire en rapport avec une insuffisance hépatique ou une médication agressive pour le système vasculaire.

Les hémorragies cérébrales et cérébro-méningées :

6 % pour Beaumont et Lenègre,
1 % pour Broustet.

Ce sont les plus redoutables; elles constituent la cause essentielle de mortalité du traitement anticoagulant.

Elles surviennent le plus souvent chez des malades âgés hypertendus ou athéroscléreux ou ayant présenté des antécédents encéphalo-méningés.

Beaumont et Lenègre ont pu observer une hémorragie du noyau du IV.

Favre-Gilly et Thouverez découvrirent chez un sujet présentant un vertige giratoire, un hémisyndrome cérébelleux avec hémisyndrome labyrinthique faisant conclure à une hémorragie au niveau du tronc cérébral.

Les métrorragies :

2 % pour Beaumont et Lenègre,
2 % pour Broustet.

La période menstruelle n'est pas affectée par le traitement anticoagulant; les malades soumises à cette thérapeutique ne présentent pas des règles plus abondantes; leur volume anormal doit faire rechercher essentiellement une cause locale du type: polype utérin ou cancer.

Deux cas de métrorragies cités par Beaumont firent découvrir une lésion néoplasique.

Les deux cas cités par Favre-Gilly étaient consécutifs à des suites d'interventions gynécologiques.

Les hémoptysies :

1 % pour Beaumont et Lenègre,
3 % pour Broustet.

Les hémoptysies surviennent dans la majorité des cas chez des sujets présentant une affection cardiaque ou pulmonaire.

Broustet rapporte trois cas d'hémoptysies survenus l'un chez un malade présentant une endocardite bactérienne; un autre chez un hypertendu; un autre enfin chez un mitral.

Favre-Gilly cite le cas d'hémoptysies observées chez un sujet porteur de rétrécissement mitral opéré.

Signalons aussi qu'elles peuvent représenter paradoxalement une poussée de thrombose avec embolie pulmonaire chez un cardiaque traité par les anticoagulants.

Les gingivorragies :

4 cas ont été cités par Broustet.
1 % dans la statistique de Beaumont.

Elles sont toujours bénignes; elles sont favorisées parfois par des lésions locales.

Les hémorragies sous-conjonctivales :

3 cas cités par Broustet.
1 % pour Beaumont.

Elles sont toujours minimes et sans histoire.

Les hémorragies multifocales :

6 % dans la statistique de BEAUMONT.

BROUSTET en rapporte un cas mortel caractérisé par de nombreuses hématuries et la découverte d'importants hématomes profonds mis en évidence à l'autopsie.

Les hémorragies péricardiques :

3 % pour BEAUMONT, qui les a relevées surtout au cours d'infarctus du myocarde.

LENÈGRE fut amené à vérifier anatomiquement un hémopéricarde survenu au cours d'un rhumatisme cardiaque évolutif.

Les hémarthroses :

2 % pour BEAUMONT.

Elles sont en fait rares, en général secondaires à un traumatisme; elles nécessitent l'évacuation par ponction de l'articulation sous couvert d'antibiotiques.

Les cas mortels :

Leur fréquence semble inférieure à 0,5 %.

Ils sont représentés essentiellement par :

— Les formes cérébrales et cérébro-méningées :
6 cas pour BEAUMONT et LENÈGRE,
1 cas pour BROUSTET.

— Des hémopéritoines :

FAVRE-GILLY en rapporte une observation chez un malade ayant présenté un syndrome occlusif avec tableau de péritonite le lendemain; l'intervention permit de découvrir des suffusions hémorragiques péritonéales.

— Des hématomes profonds :

Ont été cité :

par Broustet, un hématome péri-rénal décrit précédemment;

par Favre-Gilly, un hématome du ligament large avec suffusions hémorragiques du péritoine.

*
**

Cette étude analytique nous a permis de tirer les conclusions suivantes :

— La moitié des accidents hémorragiques est représentée par les hématomes et les hématuries.

— Fréquence plus grande des accidents en milieu médical.

— Accidents hémorragiques plus fréquents dans les traitements curatifs que préventifs.

— Deux fois plus d'accidents hémorragiques s'observent chez les hypertendus.

CHAPITRE V

Les examens biologiques dans la médication anticoagulante

La variabilité d'action des antivitamines K, la possibilité d'une grande sensibilité ou au contraire d'une résistance, obligent à des contrôles de laboratoires réguliers; ceux-ci sont essentiellement représentés par :

— Le *temps de Quick*, qui mesure le taux du complexe prothrombinique.

— Parmi les tests de coagulation globale: *le test de tolérance à l'héparine*, auquel est venu s'ajouter récemment : *la tromboélastographie de Hartert.*

La mesure du temps de Quick est pour de nombreux auteurs un contrôle suffisant; on évalue par cette méthode à la fois la prothrombine, la proconvertine, la proaccélérine et le facteur de Stuart.

Normalement exprimé en pourcentage par rapport à un témoin, l'ordre de grandeur de ce temps dans les conditions opératoires est de 10 à 15 secondes.

La précision de la méthode étant très faible pour les valeurs hautes, on ne peut pas accorder de valeur

significative à un abaissement inférieur à 20 % ; le taux normal se situe donc entre 80 et 100 %.

Pour la plupart des auteurs un taux de prothrombine aux environs de 20 % est le résultat souhaitable au cours d'un traitement anticoagulant.

Nous reproduisons ci-dessous à titre comparatif les statistiques fournies par Beaumont et Lenègre d'une part, Broustet et ses collaborateurs d'autre part, portant sur les abaissements du taux de prothrombine observés lors des accidents hémorragiques publiés par eux.

TAUX DE PROTHROMBINE	SUP. A 30 %	COMPRIS ENTRE 10 ET 30 %	INF. A 10 %
Pour Broustet.	24,09 %	44,57 %	31,32 %
Pour Beaumont.	25,30 %	66,26 %	18,07 %

Certains auteurs ayant établi que la coagulation globale n'est pas influencée proportionnellement aux variations du temps de Quick, il est indispensable de pratiquer parallèlement au temps de Quick un des tests de coagulation globale afin de pouvoir évaluer plus justement l'efficacité d'un traitement anticoagulant.

Les mesures du temps de coagulation, même sensibilisées étant soumises à de trop grandes marges, c'est essentiellement au test de tolérance à l'héparine *in vitro* et à la thromboélastographie que l'on aura recours.

Le test de tolérance à l'héparine.

Etudie le temps de coagulation en présence de quantités croissantes d'héparine de plusieurs échantillons de plasma oxalaté recalcifié.

Les résultats sont exprimés en temps de Howell du sujet par rapport à une moyenne des temps des témoins pour chaque dilution d'héparine.

On admet qu'un traitement anticoagulant est efficace lorsque le temps de tolérance à l'héparine du malade dépasse d'un tiers et est inférieur au double du temps du témoin.

Le tableau donne ci-dessous comparativement les résultats du test de tolérance à l'héparine notés lors des accidents hémorragiques publiés par Beaumont et Lenègre et Broustet et ses collaborateurs.

TEMPS DU MALADE	INF. OU ÉGAL AU TEMPS TÉMOIN	COMPRIS ENTRE LE SIMPLE ET LE DOUBLE DU TEMPS TÉMOIN	SUP. OU ÉGAL AU DOUBLE DU TEMPS TÉMOIN
Pour Broustet.	18,91 %	48,64 %	32,43 %
Pour Beaumont.	10,84 %	43,37 %	45,06 %

La thromboélastographie.

Inventée par Hartert en 1949, consiste en l'étude *in vitro* de la vitesse de coagulation globale et de l'élasticité du caillot sanguin.

Le principe consiste à inscrire les variations de rotation d'un cylindre libre, placé dans une cuve animée d'un mouvement rotatoire uniforme et dans laquelle se trouve placé le sang à étudier.

La courbe enregistrée a classiquement la forme d'un diapason dont certaines mesures déterminent l'élasticité du caillot.

M. Mouquin et G. Marchal insistent sur l'intérêt de cette méthode dans la surveillance des traitements anticoagulants qui permet de déceler des hypo-

coagulabilités ou des hypercoagulabilités de façon plus nette et plus constante qu'avec les autres tests.

Les schémas ci-contre sont empruntés à Richon, Meyer Samama, et Raymond Sauvan; ils reproduisent les images des thromboélastogrammes donnés dans divers cas d'hypocoagulabilité sanguine obtenue sous traitement anticoagulant.

Thromboélastogramme
normal.

Première semaine
de traitement anticoagulant.
Hypocoagulabilité insuffisante.

Hypocoagulabilité
satisfaisante.

Hypocoagulabilité
dangereuse.

CHAPITRE VI

Etio-pathogénie des accidents hémorragiques

Nous avons noté dans les différentes séries d'accidents hémorragiques publiés qu'un tiers des cas seulement étaient dus à d'évidents surdosages thérapeutiques mis en évidence par une chute marquée du taux de prothrombine et une hypocoagulabilité excessive démontrée par les tests de coagulation globale; dans tous les autres cas, une série de facteurs déclenchants ont pu être mis en évidence, expliquant de la sorte la génèse de ces hémorragies.

Nous envisagerons successivement trois groupes de causes génératrices d'accidents hémorragiques que nous énumérerons selon leur fréquence observée dans l'ensemble des publications.

Causes locales d'hémorragies

Les traumatismes.

Essentiellement représentés par les injections intramusculaires, viennent au premier rang; ce sont

elles qui sont responsables de la majorité des hématomes décrits.

Viennent ensuite les grattages, responsables des épistaxis, les chocs de toutes natures, enfin les actes chirurgicaux qui précédent en général l'établissement du traitement anticoagulant.

La lithiase rénale.

Que bon nombre d'hématuries mettent en évidence.

Les lésions ulcérées.

Cancers gastriques, intestinaux, du col utérin, ulcérations du tractus digestif, hernies diaphragmatiques, cavernes tuberculeuses, sont autant de points d'appel hémorragiques.

Les inflammations.

Les colites infectieuses, amibiennes, dues aux antibiotiques, les fréquentes inflammations hémorroïdaires ont été relevées dans grand nombre de rectorragies survenues sous traitement anticoagulant.

De même, les inflammations pleurales ou péricardiques de quelque origine qu'elles soient ont été responsables de graves hémothorax, dont certains furent mortels.

Signalons enfin les endocardites, causes de deux accidents hémorragiques rapportés par Broustet.

Les infarctus viscéraux.

Infarctus pulmonaires révélés par des hémoptysies parfois abondantes, infarctus myocardique, mésentérique, cérébral, rénal, furent cités dans plusieurs statistiques.

Causes générales d'hémorragies

Une grande place doit être faite ici à l'*hypertension artérielle;* Beaumont et Lenègre ont en effet constaté que les accidents hémorragiques observés étaient deux fois plus fréquents chez les sujets hypertendus; c'est elle que l'on retrouve le plus souvent à l'origine des cas mortels d'hémorragies cérébro-méningées. C'est dire l'importance de ce facteur qui, tout en ne constituant pas une contre-indication absolue du traitement anticoagulant, fera peser le pour et le contre en matière de risque hémorragique ou de risque thrombosant.

Un *trouble général de l'hémostase,* tel qu'une hypoprothrombinémie due à une insuffisance hépatique grave ou une thrombocytopénie ont pu déclencher dans quelques cas de graves diathèses hémorragiques par incoagulabilité sanguine.

Les médications associées

Certains aliments riches en antivitamines K. mais surtout certains médicaments associés aux antivitamines K, peuvent favoriser les accidents hémorragiques de plusieurs façons :

— soit parce qu'ils déprimment un des facteurs de la coagulation; c'est le cas de la quinine et l'hydroquinidine;

— soit parce qu'ils modifient la résistance de la paroi capillaire; c'est le cas de l'acide acétylsalicylique et du salicylate de soude;

— soit parce qu'ils ralentissent l'excrétion des antivitamines K; c'est le cas de la phénylbutazone qui accentue l'hypocoagulabilité des malades traités par les dérivés du dicoumarol.

Autant de facteurs dont il y aura lieu de tenir compte dans l'établissement et la surveillance d'un traitement anticoagulant quel qu'il soit.

CHAPITRE VII

Conduite d'un traitement anticoagulant

La bonne conduite d'un traitement de longue durée par les antivitamines K doit répondre à plusieurs exigences :

— s'adresser à des malades exempts de toute affection susceptible de favoriser les hémorragies;

— déterminer une hypocoagulabilité suffisante et permanente;

— ne pas obliger à des contrôles biologiques trop fréquents.

Le dépistage des affections susceptibles de favoriser les hémorragies sera fait en menant un interrogatoire serré du malade, en pratiquant un examen clinique minutieux et en demandant un bilan complet de la coagulation avant l'institution du traitement.

Autant de précautions qui permettront alors de mettre en évidence une hypertension artérielle, une lésion ulcérée, une lithiase rénale, un trouble général de l'hémostase, pour lesquels se posera alors le problème de la prédominance l'un sur l'autre du risque hémorragique ou du risque thrombosant.

Le danger hémorragique écarté, le traitement par les antivitamines K sera alors instauré en utilisant le premier jour une posologie forte :

— 400 à 600 mg pour le dicoumarol et l'éthyldicoumarol;

— 50 mg pour les coumarines;

— 150 à 200 mg pour les indanediones;

ceci pour atteindre les jours suivants, sous contrôle biologique, une dose d'entretien équivalant à la moitié ou au tiers de la dose d'attaque.

Dans les cas fréquents de traitement anticoagulant d'urgence : thrombose déclarée ou en voie d'extension, migration d'embols, etc..., c'est à l'héparine qu'il y a lieu de s'adresser d'emblée en raison de son extrême rapidité d'action et du prompt retour à la normale du temps de coagulation; son utilisation permettra ainsi d'instaurer une hypocoagulabilité précoce pendant le délai d'action des antivitamines K.

Dès que l'hypocoagulabilité souhaitée sera obtenue, l'héparinothérapie devra être interrompue; sa durée sera théoriquement :

— de 36 à 72 heures lors de l'association avec le dicoumarol ou les coumarines,

— de 24 à 36 heures lors de l'association avec la phénylindanedione,

— de 12 à 24 heures lors de l'association avec l'éthyldicoumarol.

Un contrôle de la coagulation sera fait quatre à six heures après l'arrêt de l'héparine. Si l'hypocoagulabilité observée est insuffisante, une ou deux injections supplémentaires d'héparine permettront d'attendre les délais d'action des antivitamines K.

Lorsqu'une thérapeutique anticoagulante est instaurée pour un temps assez long, C.-H. Durand préconise la prescription systématique d'un

complexe vitaminique C, P et K_3 afin de prévenir les accidents hémorragiques dus à une fragilité ou une perméabilité capillaire excessive.

Pendant la durée du traitement anticoagulant il y aura lieu d'interdire les injections intramusculaires, les infiltrations de toutes sortes, les avulsions dentaires et, à fortiori, les interventions chirurgicales aussi minimes soient elles.

La surveillance clinique sera essentiellement axée sur :

— l'examen quotidien de la teinte des urines qui permettra ainsi de dépister des hématuries latentes;

— l'observation de banales gingivorragies, d'épistaxis, de purpuras le plus souvent localisés;

— la pratique des réactions de Weber dans les selles, qui permettra de déceler des mélœna occultes:

— l'apparition brusque d'une symptomatologie cardio-vasculaire à type de shock, tendance lipothymique pouvant faire redouter une hémorragie interne;

— la constatation d'une symptomatologie neurologique à type de céphalée, aphasie, parésie ou vertige pouvant évoquer l'installation d'une hémorragie cérébrale ou cérébro-méningée.

Signalons enfin qu'il est indispensable de préciser aux personnes traitées par les antivitamines K les risques hémorragiques que comporte leur thérapeutique et l'obligation qu'elles ont de disposer toujours de vitamine K_1 comme antidote; de conseiller, de plus, aux personnes traitées non hospitalisées, de posséder toujours sur elles-mêmes une carte mentionnant, outre leur nom et adresse, le fait qu'elles

sont soumises à un traitement continu par telle ou telle antivitamine K.

La surveillance biologique du traitement anticoagulant est d'une importance essentielle. L'examen majeur en est la mesure du taux de prothrombine qui permettra d'ajuster la posologie de l'antivitamine K prescrite jusqu'à obtention de chiffres stables et satisfaisants.

Pour mieux juger de l'hypocoagulabilité sanguine obtenue il y aura lieu de suivre également les résultats fournis par le test à l'héparine et si possible le thromboélastogramme.

La fréquence des examens de contrôle variera selon la stabilité des résultats obtenus, les signes cliniques, le stade évolutif et les possibilités pratiques. Les examens pratiqués seront généralement bi ou trihebdomadaires au début du traitement; ils seront plus espacés au cours de traitements prolongés; c'est ainsi qu'avec un taux de prothrombine au-dessus de 30 %, celui-ci ne pourra être demandé que deux fois par mois seulement.

Si en dépit des précautions ci-dessus envisagées il survient un incident hémorragique, celui-ci devra conduire aussitôt à une thérapeutique d'urgence qui diffèrera selon l'importance de l'hémorragie. Si l'hémorragie est mineure : hématurie anodine, gingivorragie ou épistaxis isolé, le simple arrêt temporaire de la prise d'antivitamine K suffira le plus souvent à enrayer le traitement.

Si l'hémorragie est plus abondante, il y aura lieu de la traiter par l'injection intraveineuse de vitamine K_1 à la dose de une à trois ampoules de 20 mg jusqu'à retour à la normale du taux de prothrombine.

Enfin, chaque fois que l'hémorragie semblera difficile à tarir ou qu'elle entraînera une anémie importante, c'est à la transfusion sanguine isogroupe qu'il faudra avoir recours sans tarder.

Conclusion

Quinze années d'utilisation contrôlée des médications anticoagulantes ont abaissé de 11 % à 6 % la fréquence des accidents hémorragiques.

Sur l'ensemble de ces accidents la moitié est représentée par les hématuries et les hématomes.

L'évolution de ces accidents est variable suivant les cas : bénigne le plus souvent, l'hémorragie s'arrêtant d'elle-même après abandon des anticoagulants et traitement par la vitamine K, mais souvent aussi suffisamment sérieuse pour que l'état de shock ou d'anémie aiguë engendrée nécessite plusieurs transfusions sanguines; l'évolution mortelle rencontrée dans quelques rares cas est survenue le plus souvent à la suite d'hémorragie cérébrale ou cérébro-méningée.

Parmi les causes favorisantes de ces accidents hémorragiques nous retiendrons essentiellement, hormis le surdosage thérapeutique, les traumatismes (le plus souvent générateurs d'hématomes), la lithiase rénale (responsable des hématuries), les lésions ulcérées de toutes origines, et l'hypertension artérielle, dont BEAUMONT et LENÈGRE ont souligné toute l'importance.

L'étude des examens biologiques pratiqués lors des accidents hémorragiques décrits montre dans la majorité des cas un taux de prothrombine égal ou inférieur à 30 % et un test de tolérance à l'héparine significatif d'une hypocoagulabilité sanguine ; à cette occasion la thromboélastographie mise en œuvre dans quelques cas s'est révélée être un test fidèle et précis pour l'appréciation de la coagulabilité globale.

La connaissance du risque hémorragique étant acquise, l'établissement d'une thérapeutique au long cours par les antivitamines K nécessite donc de la part du médecin une surveillance biologique et clinique rigoureuse qu'il sera utile de poursuivre pendant toute la durée du traitement.

Le Président :
GADRAT.

Vu : *Le Doyen,*
LAZORTHES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 14 février 1961.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

Aggeler (P.). — Heparin and dicumarol anticoagulants. *California and west medicine,* 66, 71-77 (feb.) 1946.

Allen (E. U.), Hines (E.), Knale (W. P.) and Parker (M. W.). — The use of dicumarol as an anticoagulant experience in 2 307 cases. *Am. Int. Medicine,* 27, 371-381 (sept.) 1947.

Amiel (C.). — Les traitements anticoagulants au long cours. *La Vie Médicale,* p. 651, n° 7 (juillet) 1959.

Barrette et Ribon (M.). — *Journal Méd. Lyonnaise,* 40, 953 (oct.) 1959.

Bay (P.). — Accidents de la thérapeutique par la dicoumarine. *Thèse,* Paris, 1947.

Beaumont (J.-L.), Maurice (P.), Rogowski (M.) et Lenègre (J.). — Les accidents du traitement anticoagulant. *Semaine des Hôpitaux, 28,* 46, 1952.

Beaumont (J.-L.) et Tarrit (A.). — Les accidents hémorragiques survenus au cours de 1 500 traitements anticoagulants. *Le Sang, 26,* 7, 681, 1955.

Beaumont (J.-L.) et Tarrit (A.). — Mécanismes des accidents hémorragiques observés au cours de 1 500 traitements anticoagulants. *C. R. Congrès de Bâle,* 1954.

Bernard (J.) et Beaumont (J.-L.). — Accidents hémorragiques provoqués par les anticoagulants. *Semaine des Hôpitaux, Thérapeutique,* n° 1, pp. 13-15 (janvier) 1961.

Broustet, Bricaud, Cabanieu, Mathé et Trarieux. — Incidents et accidents de la thérapeutique par les anticoagulants dans les affections cardio-vasculaires (d'après l'étude de 1 476 dossiers). *Gazette des Hôpitaux,* n° 8, 289-297 (mars) 1960.

Durand (C.-H.). — *Le Génie Médical,* n° 149, p. 4 (oct.) 1959.

Faraut (H.). — Accidents hémorragiques du traitement anticoagulant et leur prévention par la vitamine K. *Thèse,* Paris, 1952.

Favre-Gilly et Thouverez (J.-P.). — Les accidents hémorragiques des traitements anticoagulants (à propos de 32 observations). *Revue Lyonnaise de Médecine, 5,* 5, 181-192, 1956.

Favre-Gilly (J.). — Les traitements anticoagulants ambulatoires. *Revue du Praticien,* 8, 3787-3794, 1958.

Fritel. — La thromboélastographie. *Méd. Pratique,* n° 191 (novembre) 1959.

Giraud (G.), Cazal (P.), Latour (H.), Izarn (P.), Lévy (R.) et Puech (P.). — Les accidents du traitement des thromboses veineuses par le dicoumarol ou ses dérivés. *Montpellier Médical,* 39-40, 639, 1951.

Mac-Millan (R. L.) and Brown (K. W.). — Hœmorrhage in anticoagulant therapy. *The Canadian Medic. Association J., 69,* 279, 1953.

Matet (S.). — Accidents du traitement anticoagulant au cours des affections coronariennes. *Thèse,* Paris, 1956.

Millischer (E.). — Les accidents hémorragiques des traitements anticoagulants. A propos de 30 observations. *Thèse,* Lyon, 1953-1954.

Mouquin. — *Presse Médicale, 68,* n° 28, pp. 1079-1082 (juin) 1960.

Mouquin et Marchal. — Intérêts et limites de la thromboélastographie dans la surveillance des traitements anticoagulants en cardiologie. *Presse Médicale, 66,* 76, 1703-1705 (novembre) 1958.

PARAF (J.), SERVÉ et ROBINEAUX. — Accidents hémorragiques après traitements par le dicoumarol. *Soc. Méd. Hôp. Paris,* 444, 1948.

PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, MILLIEZ (P.) et RATHERY (M.). — Du danger de certaines spécialités à base de dihydroxycoumarine employées actuellement dans la thérapeutique courante. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 63,* 405, 194

RAYNAUD (R.) et BROCHIER (M.). — Les accidents hémorragiques des traitements anticoagulants. *Algérie Médicale,* n° 1, pp. 21-28 (janvier) 1959.

RAYNAUD (R.) et BROCHIER (M.). — La thromboélastographie dans la surveillance des traitements anticoagulants. *Semaine des Hôpitaux,* n° 16 (avril) 1958.

RICHON, SAMANA et SAUVAN. — La thromboélastographie de Hartert dans la surveillance du traitement anticoagulant. *La Vie Médicale.* Numéro spécial (juin) 1959.

SIGUIER (F.), CHOUBRAC et CROSNIER (J.). — A propos des accidents hémorragiques dus à l'utilisation non surveillée des dérivés de la dicoumarine. *Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1086-1087 (octobre) 1938.

SOULIER (J.-P.). — Conseils pratiques concernant la poursuite d'un traitement anticoagulant pour une phlébite médicale. *La Vie Médicale, 41* (mai) 1960.

SOULIER (J.-P.) et LARRIEU (M.-J.). — Les anticoagulants en thérapeutique, 1 vol., Douin édit., Paris, 1955.

TARRIT (A.). — Les accidents hémorragiques du traitement anticoagulant, d'après l'analyse de 1 500 traitements. *Thèse,* Paris, 1955.

WRIGHT (I. S.). — The use of anticoagulants in the treatment of diseases of the heart and bloodvessels. *Annals of international medicine,* vol. 30, 1, 80, 1949.

Dépôt légal 1er trim. 61. A a 349
Imp. Toulousaine (Vve LION), 16, rue Lakanal — TOULOUSE